Münster.1929 № 22 Phil. D

Pharmaz. Chemie

# Beiträge zur Kenntnis der Zehnerringalkaloide

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der **Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.**

vorgelegt von

Willi Kaufmann
aus Nümbrecht (Rhld.)

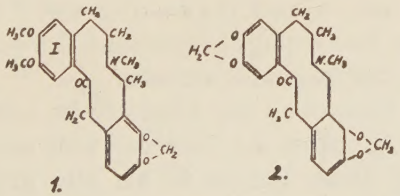
**Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1929.**
Dekan: Prof. Dr. Münscher.
Referent: Prof. Dr. v. Bruchhausen.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

# Beiträge zur Kenntnis der Zehnerringalkaloide.

Seit der Entdeckung der Zehnerringalkaloide und der Festlegung ihrer Konstitution[1]) hat man sich damit beschäftigt, ihren synthetischen Aufbau durchzuführen. Als Grundtypen für Zehnerringalkaloide kann man Kryptopin (1) und Protopin (2) bezeichnen. Beide kommen im Opium vor, dem Milchsaft von Papaver somniferum. Das Kryptopin wurde im Jahre 1857 von Smiles[2]) im Opium entdeckt und zuerst von Hesse[3]) untersucht und später von Pictet und Kramers[4]) bearbeitet. Die späteren Untersuchungen von Perkin[5]), der durch den oxydativen Abbau des Anhydrotetrahydromethylkryptopins zwei charakteristische Spaltstücke erhalten hat, einerseits den 4,5 Dimethoxy — 2-β Dimethylaminoaethylbenzaldehyd, andererseits das Methylpiperonal, führten zur Formel des Kryptopins[6]) (1) selbst.

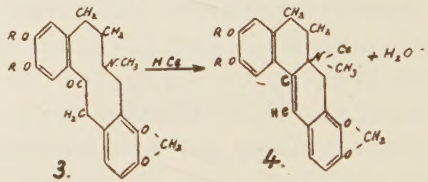


1. 2.

Das Protopin (2) wurde von Hesse[7]) aus dem Opium gewonnen, findet sich aber auch in einer Anzahl papaverähnlichen Pflanzen.[8]) In neuerer Zeit ist es besonders von Danckwortt,[9]) Perkin[10]) und v. Bruchhausen[11])

[1]) Soc. **109**, 815 (1916); Arch. **260**, 97 (1910). [2]) Pharmazeut Journal (2) **8**, 595, 716. [3]) A. Suppl **8**, 299, **176**, 200; [4]) B. **43**, 1329 (1910). [5]) Soc. **109**, 815 (1916). [6]) Soc. **115**, 713 (1919). [7]) A. **153**, 47. [8]) Arch. Pharm. **239**, 393 (1901), **249**, 224 (1911). [9]) Arch. **250**, 590 (1912). [10]) Soc. **109**, 815 (1916). [11]) Arch. **260**, 97 (1922).

untersucht worden. Nach diesen Untersuchungen steht das Protopin in sehr engem Zusammenhang mit dem Kryptopin und unterscheidet sich von ihm nur dadurch, daß die beiden Methoxylgruppen im Benzolkern I durch eine Dioxymethylengruppe ersetzt sind. Der Gedanke, eine derartige Ringkonfiguration anzunehmen, ist in einem ganz eigentümlichen Verhalten zu suchen. Unter der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure verwandelt sich der vorliegende Zehnerring (3) in zwei Sechserringe (4). Die tertiäre Base (3) wird unter Wasseraustritt und Schließung zum Diisochinolinring quartär (4). Die Umwandlungsprodukte hat man mit Isokryptopin — und Isoprotopinchlorid (4) benannt. Ihnen liegt alsdann folgendes Ringsystem zu Grunde:



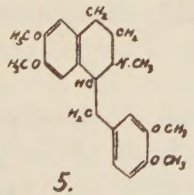
Die Ueberführung des Kryptopins sowie des Protopins in diese Iso-Verbindungen ist durch die Möglichkeit des Wasseraustritts begünstigt. Dieses Verhalten sollte später die Grundlage sein, worauf Gadamer und Fr. v. Bruchhausen[12]) die Zehnerringkonfiguration des Corycavins, Corycavidins und Corycavamins stützten.

Ueber die Bedeutung der Alkaloide im Leben der Pflanzen gehen die Ansichten der Forscher weit auseinander, und der Aufklärung dieser Fragen ist ein sehr großes Interesse entgegen zu bringen um so mehr es sich um Stoffe meist physiologisch stark wirkender Art handelt. Pictet sieht die Alkaloide als Fäkalstoffe an, als Stoffe also, die sinngemäß nicht mehr in den Kreislauf der Pflanzen zurückkehren dürften. Die Anhäufung von Alkaloiden in einem Organ, das der Erhaltung der Art dient und die Basis einer neuen Pflanze ist, wird mit dieser Theorie nicht zu vereinbaren sein. Viel-

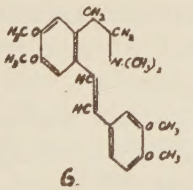
[12]) Arch. **260**, 579 (1925) **260**, 97 (1922).

mehr könnte man annehmen, daß die Alkaloide Reservestoffe seien, durch deren Zerfall die Ernährung des jungen Pflänzchens in den ersten Wachstumsperioden ermöglicht wird. Als Beispiel seien die Samen von Colchicum, Strychnos usw. angeführt. Wenn wir die Bedeutung der Alkaloide für die Pflanze zu ergründen versuchen, so erscheint es wertvoll, zunächst den chemischen Zusammenhang der Alkaloide zu erforschen, die in ein- und derselben Pflanze vorkommen. Die Beziehungen der Basen derselben Pflanze untereinander werden gute Hilfsmittel sein, um die Funktionen der Alkaloide aufzuklären. Diesen Weg sind Gadamer und seine Schüler gegangen. In der Erkenntnis, daß verwandte Pflanzengattungen chemisch nahestehende Alkaloide aufbauen, übertrug mir mein hochverehrter Lehrer, Herr Prof. Dr. Fr. v. Bruchhausen die Synthese eines Zehnerringalkaloides, wie im folgenden erläutert ist. Es sollten dadurch die Alkaloide des Opiums, die Zehnerringalkaloide, in Beziehung zu den Alkaloiden der Papaveringruppe gebracht werden.

r-Laudanosin (5), das als N-Methyltetrahydropapaverin von Pictet und Finkelstein[13]) synthetisiert ist, hat folgende Formel:



5.

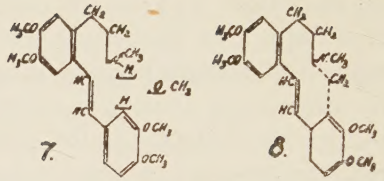


6.

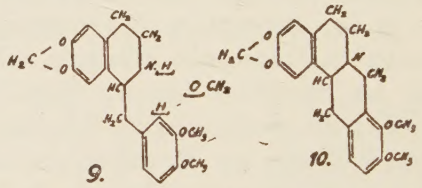
Das N-Methyltetrahydropapaverin (5) sowie das durch den Hofmannschen Abbau des N-Methyltetrahydropapaverin erhaltene Laudanosomethin (6) sind als tertiäre Basen zu einer Kondensation nicht brauchbar. Wenn aus dem Landanosomethin[14]) durch Entmethylierung die sekundäre Base (7) zu erhalten ist, scheint eine Kondensation mit Formaldehyd im Sinne der Formel (8) wohl möglich.

---

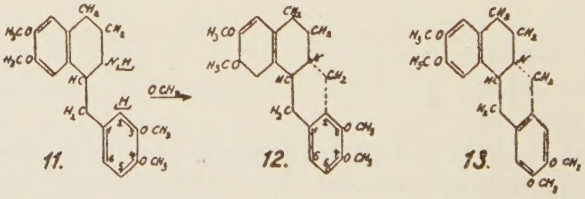
[13]) B 42, 1979 (1919). [14]) B 42 1179 (1909).



Die Reaktion würde der Pictetschen[15]) Synthese des Tetrahydroberberins (10) aus δ-Veratrylnorhydrastinin (9), sowie der Synthese des Nor-Coralydin[16]) (13) aus Tetrahydropapaverin (11) ähneln.

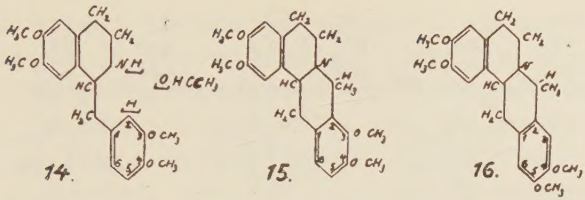


Ob die Kondensation in 2 oder 6 Stellung des Benzolkerns angreifen wird, kann nicht gesagt werden; nach den Angaben von Späth[17]) müßte man sich für 6 entschließen. So erhielten Pictet und Tsan Quo Chou[18]) bei der Kondensation von Tetrahydropapaverin (11) mit Methylal und Salzsäure kein Tetrahydropalmatin (12), sondern das isomere Nor-Coralydin (13).

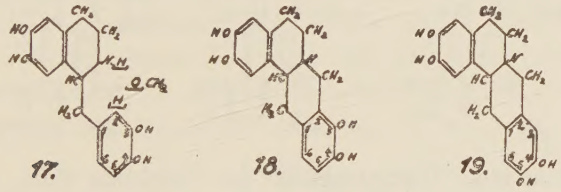


Ebenso beobachteten Pictet und Malinowski[19]) bei der Einwirkung von Acetal und Salzsäure auf Tetrahydropapaverin (14) keine Bildung eines der razemischen Corydaline (15), sondern das Entstehen der isomeren Coralydine (16).

[15]) B **44**, 2480 (1911). [16]) Monatshefte **50**, 342 (1928). [17]) Monatshefte **50**, 342 (1928). [18]) B. **49**, 370 (1916). [19]) B) **46**, 2688 (1913).



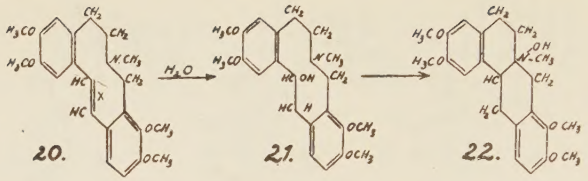
Nach den Angaben jener Forscher hat sich die Kondensation des α-Verartrylnorhydrastinins (9) zum Tetrahydroberberin (10) als unrichtig erwiesen. Nach den neueren Arbeiten von S p ä t h über Nor-Coralydin greifen die Aldehyde nicht an der Stelle 2 des Benzylkomplexes ein, sondern der Ringschluß wird bei 6, also in para-Stellung zu einer Methoxygruppe herbeigeführt. Bei der Kondensation von vollständig entmethyliertem Tetrahydropapaverin (17) konnte S p ä t h[20]) den Ringschluß in 2 (18) und 6 (19) Stellung herbeiführen.



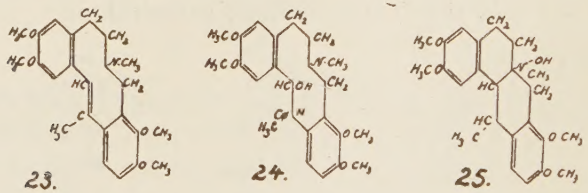
Durch diese Arbeiten wurde festgelegt, daß die Bildung der vielen komplizierten Ringsysteme, die den Alkaloiden zu Grunde liegen, aus den nicht oder nur partiell methylierten Bausteinen vor sich geht. Erst nach vollzogenem Ringschluß tritt Methylierung ein und führt zum natürlichen Alkaloid.

Wie schon vorher erwähnt, ist der Uebergang des Kryptopins in das Isokryptopinchlorid durch die Möglichkeit des Wasseraustritts begünstigt. Die Umwandlung von tertiären Zehnerringalkaloiden, die jene (20×) Doppelbindung haben, in die quartäre Verbindung (22) scheint auch hier im Bereiche der Möglichkeit zu liegen, wenn wir intermediär eine Anlagerung von Wasser an die Doppelbindung (21) annehmen. Unter Umlagerung zur quartären Base könnte dann der Isochinolinring (22) geschlossen werden.

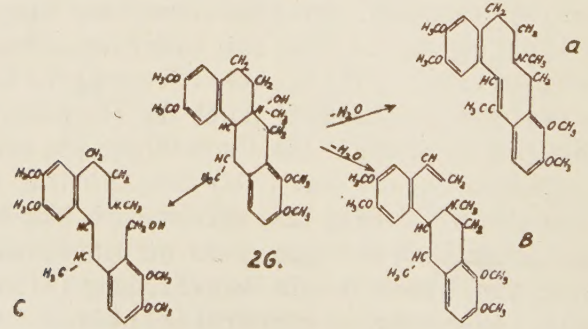
[20]) Monatshefte **50**, 341 (1928).




Die Arbeiten von Fr. v. Bruchhausen und Stippler[21]) über Corydalin stellen wohl ein Analogon dieser Reaktion dar. Das aus dem Corydalinjodmethylat über das Chlormethylat durch Einwirkung von methylalkoholischem Kali erhaltene Des-N-Methylcorydalin (23) geht als Anhydrobase durch Anlagerung von Wasser (24) in die quartäre Ammoniumbase (25) über und bildet so das Ausgangsmaterial wieder zurück.




Auch eine Umkehrarbeit der Reaktion (26), nämlich unter Wasserabspaltung Des-Basen zu erhalten, ist möglich und wird gestützt durch die Arbeiten von Voss und Gadamer[22]) sowie von v. Bruchhausen und Stippler.[23])

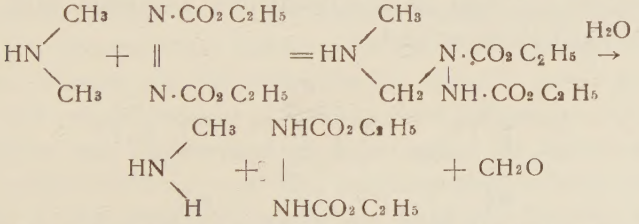



[21]) Arch. **265**, 152 (1927). [22]) Arch. **248**, 51 (1910). [23]) Arch. **265**, 152 (1927).

Wie aus den Formeln (26) ersichtlich ist, bestehen zwei Möglichkeiten der Wasserabspaltung: 1. wird eine Zehnerringbase A, 2. eine Base B mit einer Vinylseitenkette entstehen können. Die Formel C scheidet aus, wenn wir uns die Ueberlegung von Voss und Gadamer, daß auf diesem Wege keine Anhydrobase entstehen kann, zunutze machen. Jene Autoren stellten diese Betrachtung bei der Aufspaltung der ähnlich gebauten Jodalkylate des Tetrahydroberberins an. v. Bruchhausen und Stippler fanden, daß die Aufspaltung zugunsten von A ausfällt.

Die Arbeit versprach Erfolg, wenn erst die sekundäre Base, das N-Demethylolaudanosomethin erhalten wäre. In der weiteren Kondensation hofften wir keine Schwierigkeit zu finden.

Im Azodicarbonsäurediaethylester hat man ein schwaches Entmethylierungsmittel gefunden. Die Einwirkung von Azodicarbonsäurediaethylester auf Amine zeitigt einen eigenartigen Verlauf. Nach Diels[24]) läßt sich Dimethylamin in guten Ausbeuten zum Monomethylamin entmethylieren.

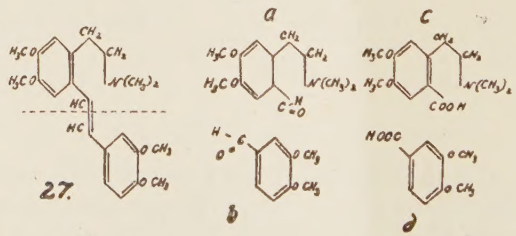


Nach der Reaktionsgleichung lagert sich Azodicarbonsäurediaethylester an eine Methylgruppe des Amins an; das Additionsprodukt wird durch Hydrolyse in sekundäres Amin, Formaldehyd und Hydrazodicarbonsäurediaethylester gespalten. Das Ergebnis dieser Reaktion ließ ihre Anwendung in der Alkaloidchemie als brauchbar erscheinen. In der Tat läßt sich Codein mittels Azodicarbonsäurediaethylester nach Diels[25]) zum N-Demethylo-Codein entmethylieren. Da mit der Entmethylierung das Auftreten von Formaldehyd verbunden ist, liegt die Vermutung nahe, mit der Entmethylierung des

[24]) B 47, 2043 (1914). [25]) B 47, 2043 (1914).

Laudanosomethins gleichzeitig die gewünschte Kondensation zur Zehnerringbase zu bewirken.

Als Ausgangsmaterial für diese Arbeit wurde mir Papaverinum pur. „Merck" zur Verfügung gestellt. Das daraus dargestellte r-Laudanosin = N-Methyltetrahydropapaverin wurde nach Decker ins Laudanosomethin übergeführt. Decker[26]) stellte zum Konstitutionsbeweis des von ihm dargestellten Laudanosomethins (27) fest, daß die Base, mit Kaliumpermanganat sowie Ozon oxydiert, als Spaltstück Veratrumaldehyd ergab. Um die primären Spaltstücke des Laudanosomethins (27) zu fassen, wurde die Oxydation mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung durchgeführt. Perkin[27]) wandte die Oxydationsmethode mit gutem Erfolge zum Konstitutionsbeweis des Kryptopins beim Anhydrotetrahydromethylkryptopin an, wie sie auch in den Arbeiten von Gadamer und v. Bruchhausen[28]) über Corycavin und Protopin angeführt ist. In der Annahme, daß die von Decker für das Laudanosomethin (27) aufgestellte Formel richtig sei, müßten, da die Oxydation an der Doppelbindung zwischen dem Benzylrest und dem Isochinolinkomplex angreifen wird, folgende Spaltstücke entstehen:




A = 4,5 Dimethoxy-2-β Dimethylaminoaethylbenzaldehyd,
B = 4,3,1 Dimethylprotokatechualdehyd = Veratrumaldehyd.

Durch weitere Oxydation der primär entstehenden Spaltstücke würden die entsprechenden Säuren C und D auftreten:
C = 4,5 Dimethoxy-2-β Dimethylaminoaethylbenzoesäure,
D = 4,3,1 Dimethylprotokatechusäure = Veratrumsäure.

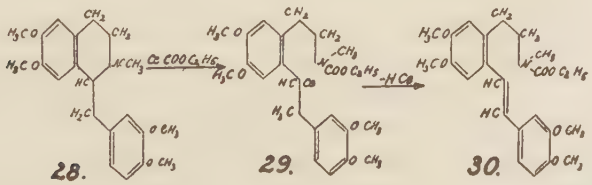
---

[26]) B **42, 1179** (1909). [27]) Soc. **109, 815** (1916). [28]) Arch. **260, 97** (1922); **263, 570** (1925).

Es konnten Veratrumaldehyd und Veratrumsäure identifiziert werden.

Das Laudanosomethin vom Fp. = 94° wurde mit Azodicarbonsäuredimethylester entmethyliert. Es gelang nicht, aus dem Reaktionsgemisch die sekundäre Base in reinem Zustande zu isolieren, doch mußte, wie die Liebermannsche Reaktion und die Bildung von Formaldehyd ergab, eine Entmethylierung stattgefunden haben. In der Annahme, daß der auftretende Formaldehyd Nebenreaktionen bedingen würde, die die Reinigung der Basen erschweren könnten, versuchten wir, den gebildeten Formaldehyd durch Phloroglucin zu binden. Phloroglucin vereinigt sich mit Formaldehyd zu schwer löslichen Kondensationsprodukten.[29]) Wegen der schlechten Löslichkeit des Phloroglucins in schwach saurer Lösung konnte in unserem Falle keine Besserung erzielt werden. Die sekundäre Base wurde als Urethan identifiziert und aus folgender Ueberlegung wurde der Beweis der Entmethylierung geführt:

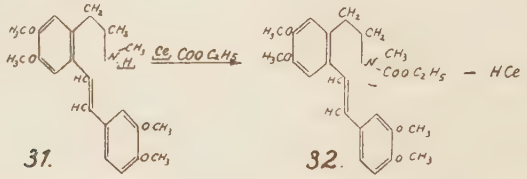
J. Gadamer und Frieda Knoch[30]) haben Aufspaltungen der Alkaloide durch Chlorameisensäureester beschrieben. Die theoretischen Erwägungen der Aufspaltung sind von jenen Autoren in den betreffenden Arbeiten niedergelegt. J. Gadamer bezeichnet Chlorameisensäureester sogar als Reagens auf Tetrahydroisochinolinringe. Die entstehenden Carbaethoxyverbindungen (30) zeichnen sich meistens durch große Kristallisationsfähigkeit aus. Folgende Formeln sollen den Reaktionsverlauf erläutern:



28. 29. 30.

[29]) A. **299**, 316 (1893); B. **32**, 2841 (1899); Arch. **258**, 164 (1920).
[30]) Arch. **259**, 135 (1921).

Laudanosin (28) gibt unter der Einwirkung von Chlorameisensäureester bei Gegenwart von Alkali eine Carbaethoxverbindung (30). Im Reaktionsverlauf nimmt Gadamer in der Zwischenstufe die Bildung eines chlorhaltigen Produktes (29) an. Allein beim Stehen schon tritt Abspaltung von Chlorwasserstoff ein, so daß beim Laudanosin das chlorhaltige Produkt nicht gefaßt werden kann. Legt man diesen Tatsachen die Formel der sekundären Base (31) zu Grunde, so müßte, wenn in der Tat eine Entmethylierung stattgefunden hätte, auch eine Carbaethoxyverbindung (32) entstehen, die dem Carbaethoxylaudanosin (30) Gadamers entspräche.




31. 32.

Die sekundäre Base (31) würde in der Atomgruppierung $NHCH_3$ ein bewegliches Imidwasserstoffatom besitzen, welches sofort mit dem Chloratom des Ameisensäureesters unter Abspaltung von Chlorwasserstoff und Bildung von der Carbaethoxyverbindung in Reaktion treten könnte. Das gewonnene Urethan vom Fp = 157° entsprach im Schmelzpunkt sowie im Mischschmelzpunkt dem aus Laudanosin dargestellten Urethan Gadamers.

Da bei den vielfachen Entmethylierungsversuchen sowie durch die Darstellung des Carbaethoxylaudanosins als Vergleichspräparat genügende Mengen Urethan gewonnen waren, wurde versucht, durch Verseifung des Urethans zur sekundären Base zu gelangen. Die Abspaltung des elektronegativen Restes COOR sollte an sich keine Schwierigkeit machen, da Säureamide sowie Urethane durch Erhitzen mit Alkali oder Säure verseift werden können. Schon Gadamer und Frieda Knoch[31]) zeigten, daß der elektro-negative Rest COOR der am Stickstoff karbaethoxylierten Verbindun-

[31]) Arch. **259**, 147, 149 (1921).

gen der Verseifung sehr großen Widerstand entgegen setzt. Sie gingen den durch Einwirkung von Chlorameisensäureester auf Bulbocapnin und Corydin entstehenden Urethanen zu Leibe. Als Hydrolysierungsmittel verwandten jene Autoren konzentrierte Salzsäure oder Alkali. Es resultierten nach ihren Angaben schmierige, verfärbte Produkte, die nicht weiter verarbeitet werden konnten.

Bei diesen Versuchen zur Verseifung des Urethans fußten wir auf den Arbeiten von Späth[32]) und Shoji Osada.[33]) E. Späth hat in den Versuchen zur Synthese des Palmatins aus Berberin gezeigt, daß die Methoxylgruppen beim Erhitzen mit methylalkoholischem Kali auf 180° unberührt bleiben, während die Dioxymethylengruppen unter diesen Bedingungen verseift werden. Shoji Osada gibt in einer Arbeit über Versuche zur Synthese von Alkaloiden der Chelidoninreihe aus denen der Aporphinreihe eine gangbare Methodik zur Verseifung der am Stickstoff karbaethoxylierten Alkaloide an. Er geht von der Erwägung aus, daß die Verseifung umso leichter eintreten würde, je elektro-negativer das zu verseifende Radikal sei. Nach den von ihm ausgeführten Versuchen muß festgestellt werden, daß die Urethane mit dem Rest C 00 R die besten Ausbeuten an sekundären Basen bei der Verseifung liefern.

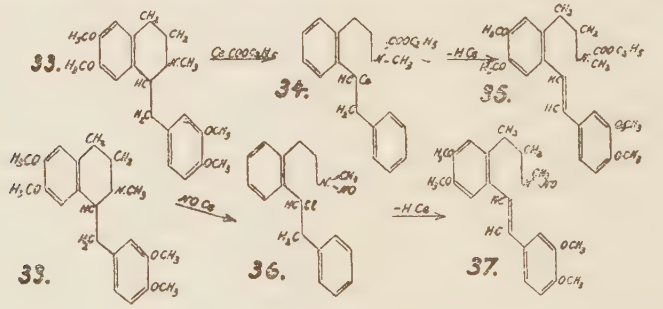
Auf diesem Wege wurde dann, wenn auch in schlechten Ausbeuten, die sekundäre Base rein erhalten.

Es wurde vorgehend dargelegt, daß sich Carbaethoxylaudanosin durch Verseifung des Restes C 00 R in die sekundäre Base, das N-Demethylolaudanosomethin überführen ließ. Die Urethane der am Stickstoff carbaethoxylierten Verbindungen stellen der Verseifung im allgemeinen sehr großen Widerstand entgegen. Die Ausbeute war schlecht und bedingte die Anwendung hoher Temperaturen. Die Entmethylierung des Laudanosomethins zum N-Demethylolaudanosomethin mit Azodicarbonsäurediaethylester ließ zwar die Anwendung hoher Temperaturen vermeiden, aber der bei der

[32]) B. **54**, 3064 (1921). [33]) Arch. **262**, 503 (1924).

Spaltung auftretende Formaldehyd bewirkte unerwünschte Nebenreaktionen, die eine Reindarstellung der sekundären Base erschwerten.

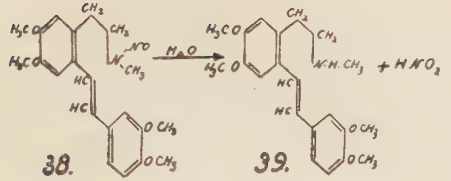
Es sollte nun versucht werden, durch ein anderes Reagens eine Aufspaltung des Laudanosins zu bewirken, dessen negativer Rest leichter zu verseifen wäre. Wir glaubten, im Nitrosylchlorid das geeignete Reagens gefunden zu haben. Vergleichen wir Acetylchlorid, Chlorameisensäureester als Aufspaltungsmittel mit Nitrosylchlorid, so scheint eine Ringsprengung mit jenem Reagens im Bereiche der Möglichkeit zu liegen. Die Versuche wurden mit dem dargestellten Laudanosin ausgeführt; Laudanosin erfährt ja mit Chlorameisensäureester leicht eine quantitative Aufspaltung (33, 34, 35).



Auch hier könnten wir in der Zwischenstufe das Entstehen eines chlorhaltigen Produktes (36), wie es Gadamer und Frieda Knoch[34]) bei der Carbaethoxylierung (34) der Alkaloide zeigten, annehmen. Alsdann würde unter Chlorwasserstoffabspaltung ein indifferenter Körper entstehen, der als Nitrosamin (37) aufzufassen wäre. Die Aufspaltung würde im Reaktionsmechanismus der Gadamerschen Aufspaltung mit Chlorameisensäureester gleichen. Da sich Nitrosamine[35]) (38) leicht verseifen lassen, so würde man zur sekundären Base, dem N-Demethylolaudanosomethin (39) kommen.

Eine Aufspaltung im gewünschten Sinne konnte nicht bewirkt werden. Es wurde zwar ein indifferenter Körper erhalten, der aber die Liebermannsche Nitrosaminreaktion

[34]) Arch. **259**, 135 (1921). [35]) A. **128**, 151 (1863).



38. 39.

nicht gab, demnach also kein Nitrosamin sein konnte. Da die Reaktionen des Nitrosylchlorides auf tertiäre Amine in ihrem Verlaufe nicht genau festgelegt sind und da auch die Möglichkeit besteht, daß das Nitrosylchlorid als Chlorid der salpetrigen Säure weitgehende Veränderungen, z. B. Nitrosierung und Chlorierung der Benzolkerne bewirken kann, mußte von weiteren Untersuchungen Abstand genommen werden.

Die Reindarstellung des N-Demethylolaudanosomethins mußten wir auf die Verseifung des Carbaethoxylaudanosins beschränken.

Die Kondensation des gewonnenen N-Demethylolaudanosomethins (7) mit Formaldehyd zur Zehnerringbase (8) konnte auch jetzt nicht bewirkt werden. Es wurden vielmehr ungewollte Verharzungen festgestellt, die wahrscheinlich durch Nebenreaktionen bedingt waren. Eine Methylierung nach Eschweiler[36]) konnte nicht stattgefunden haben, sonst hätte tertiäres Laudanosomethin entstehen müssen. Das Ausgangsmaterial konnte zurückerhalten werden. Eine Erklärung für die negativ verlaufene Kondensation im gewünschten Sinne war nicht zu bringen. Zwar hatte Shoji Osada[37]) bei der Anwendung der Pictetschen Vorschrift auf N-Methylphenylaethylamin kein N-Methyltetrahydroisochinolin erhalten, wie zu erwarten war.

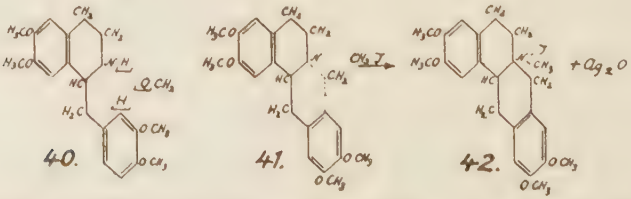
Wir waren nicht der Ansicht, daß die am Stickstoff noch haftende Methylgruppe die Kondensation des Imidwasserstoffatoms so stark beeinflussen würde; vielmehr mußten wir das negative Ergebnis der Kondensation auf die schwere Bildungsmöglichkeit derartiger Zehnerringe zurückführen. Ruzicka[38]) stellt in seinen ausgedehnten Arbeiten über

[36]) B. **38**, 880 (1905). [37]) Arch. **262**, 505 (1924). [38]) C. 30, 30 (1926) I, **2**, Helvet. chim. Acta **9**, 249—64.

mehrgliedrige Ringsysteme fest, daß die Bildung der Zehnerringe sehr erschwert ist. Er faßt bei der Darstellung 0,1 — 0,2 % an Ausbeute und legt durch seine Versuche fest, daß vom Zehnerring an die Ringbildungsmöglichkeit bis zum Achtzehnerring mit der Anzahl der C-Atome konstant und beträchtlich zunimmt. Wir glaubten die Ansicht vertreten zu dürfen, daß die Zehnerringsysteme, die in manchen Alkaloiden vorzufinden sind, als Abbaustufe solcher Sechserringe anzusehen sind, in denen die Zehnerringkonfiguration gleichsam schon vorgebildet ist. Die sehr leichte Bildungsmöglichkeit der Zehnerringe aus Diisochinolinderivaten, wie sie auch vorliegend beschrieben wurden, würde die gestellte Hypothese bekräftigen.

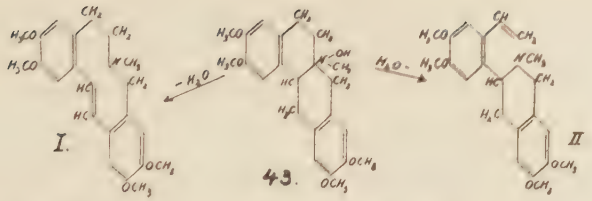
Die Kondensationsvorschrift von E. Späth[39]) in verdünnten Lösungen ließ die beim Pictetschen Verfahren auftretenden Verharzungen vermeiden. Bei unseren Versuchen wurde das Ausgangsmaterial wiedergewonnen.

Um über den erstrebten Körper etwas Sicheres zu erfahren, übertrugen wir die Reaktionen der schon erwähnten berberinartigen Alkaloide[40]) auf Nor-Coralydin (41). Nor-Coralydin ist nach den Angaben von E. Späth[41]) und Pictet[42]) aus Tetrahydropapaverin (40) durch Kondensation mit Formaldehyd im Sinne der punktierten Linie in guten Ausbeuten zu erhalten. Es würde sich über folgende Reaktionsprodukte zum gesuchten Körper umwandeln lassen:




Das Nor-Coralydinjodmethylat (42) würde durch Silberoxyd in die freie Ammoniumbase (43) übergeführt werden und unter Wasserabspaltung könnten zwei Anhydrobasen entstehen (43 I, II).

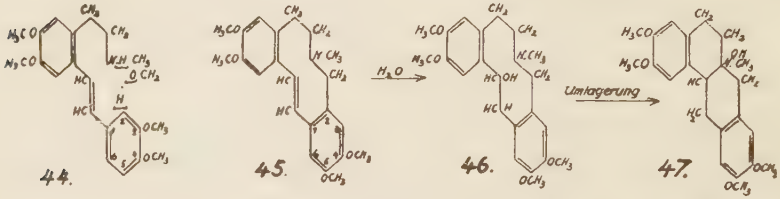
[39]) Monatshefte **50**, 341 (1928). [40]) Arch. **248**, 51 (1910); **265**, 15 (1927); Soc. **103**, 817. [41]) Monatshefte **50**, 341 (1928). [42]) B. **49**, 370 (1916).



Dem Reaktionsprodukt I käme die Zehnerringkonfiguration zu; das Reaktionsprodukt II würde eine tertiäre Base mit einer Vinylseitenkette darstellen. Bei der Aufspaltung jenes Alkaloides im obigen Sinne mußte mit den Isomeren I und II gerechnet werden. Es ist nun durch Versuche festgelegt worden, daß die freie Ammoniumbase beim Erhitzen unter gewöhnlichem Druck im Sinne der Formeln I und II, im Vakuum dagegen vorwiegend nach I aufspringt. F. v. Bruchhausen und Stippler[43]) haben bei ihrer Arbeit über Corydalin durch Erhitzen mit methylalkoholischer Kalilauge das Des-N-Methylkorydalin erhalten, dem die Zehnerringkonfiguration zukommt. So wurde von uns durch Erhitzen im Vakuum bei Wasserbadtemperatur und 15 mm Druck eine Aufspaltung nach zwei Richtungen bemerkt. Von den Des-Basen (43 I, II) wurde die eine in seidenfeinen Nädelchen vom Fp. 139—140°, die andere in Form einer amorphen Fällung erhalten. Der amorphe Niederschlag konnte als freie Base nicht kristallinisch erhalten werden, da er sich durch sehr große Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auszeichnete. Der Rohschmelzpunkt lag bei 94°. Dagegen ließ sich ein schön kristallisierendes Chlorhydrat dieser Base fassen. Fp. 167°. Der Des-Base (43 I) vom Schmelzpunkt 139—140° wurde die Zehnerringkonfiguration zugeschrieben, da das Ausgangsmaterial als Nor-Coralydinchlormethylat durch Wasseranlagerung zurückgewonnen werden konnte. Die Umlagerung zum Nor-Coralydinmethylammoniumhydroxyd (43) wurde schon durch Stehenlassen mit wässerigem Alkali bewirkt. Der schnellen und leichten Umlagerung folgend wurde nochmals eine Kondensation nach der

[43]) Arch. **265** (52 (1927).

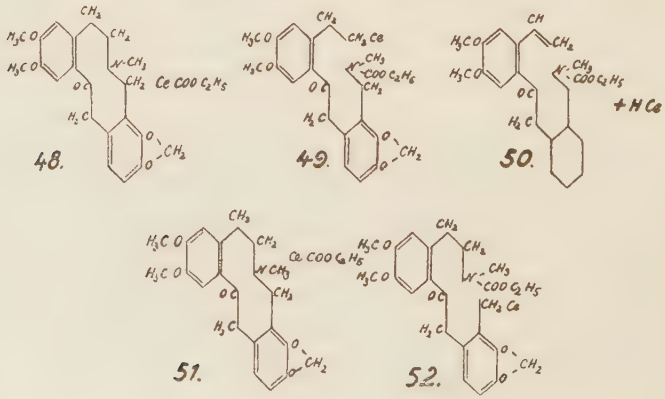
Vorschrift von E. Späth versucht und bei der Aufarbeitung auf vielleicht gebildete quartäre Verbindungen geachtet: (44, 45, 46, 47)




Auch jetzt konnte kein Produkt erhalten werden, das auf eine Kondensation mit darauffolgender Umlagerung schließen ließ.

In Anlehnung an die Aufspaltung von Laudanosin durch Chlorameisensäureaethylester sollte die Reaktion an Kryptopin versucht werden. Kryptopin war uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Perkin jun. zur Verfügung gestellt worden.

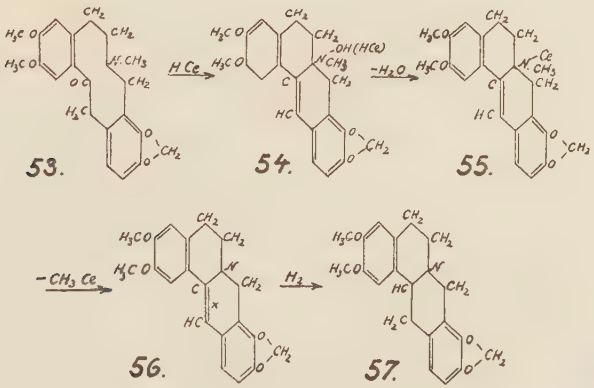
In seiner Arbeit: „Zur Kenntnis des Corycavamins und Corycavidins" stellte Fr. v. Bruchhausen fest, daß beim Corycavidin nach zwölfstündiger Einwirkung von Chlorameisensäureester eine ca. 60%ige Aufspaltung stattfand, während Corycavin und Protopin kaum eine Aufspaltung zeigten. Wie aus dieser Arbeit zu ersehen war, stellten Zehnerringalkaloide der Aufspaltung mittels Chlorameisensäureester ziemlich großen Widerstand entgegen.



Nach dem Reaktionsverlauf, der in obigen Formeln (48—50) klargelegt ist, könnten wir über das chlorhaltige (49) Produkt nach Abspaltung von Chlorwasserstoff zu einem chlorfreien Urethan (50) kommen.

Eine weitere Aufspaltungsmöglichkeit, die in den Formeln (51, 52) erläutert ist, würde zu einem chlorhaltigen Produkt (52) führen. Hier ist eine Abspaltung von Chlorwasserstoff nicht möglich, da das Chloratom kein benachbartes Wasserstoffatom zur Bildung von Chlorwasserstoff zur Verfügung hat. Eine Aufspaltung konnten wir nach 36 stündiger Einwirkung bei dauernder Schüttelung weder beim Kryptopin noch beim Protopin feststellen.

Da die Verwendung des Azodicarbonsäurediaethylesters als Entmethylierungsmittel in der Alkaloidchemie durch die angeführten Versuche eine Erweiterung und Bestätigung gefunden hat, untersuchten wir die Reaktion an Kryptopin. Wir ließen uns dabei von dem Gedanken leiten, auf diesem Wege Zehnerringalkaloide leicht und unter schonenden Bedingungen in Alkaloide der Berberinreihe umzuwandeln.

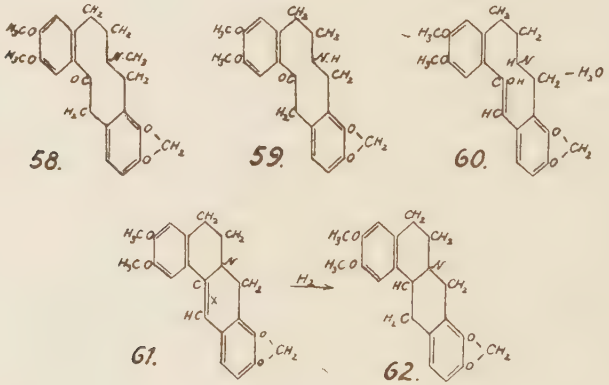



Zehnerringalkaloide vom Typus des Kryptopins (53) lassen sich nach Perkin[44]) über die Reaktionsprodukte (54—57) in berberinartige Körper verwandeln. Kryptopin geht unter der

[44]) Soc. **113, 722, 492 (1918)**; C. **1919 I. 656** ff.

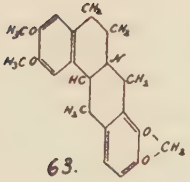
Einwirkung von konzentrierter Salzsäure in Isokryptopinchlorid (55) über. Durch Abspaltung von Chlormethyl erhält man die tertiäre Base (56). Durch weitere Hydrierung der Doppelbindung entsteht ein Alkaloid (57), das sich vom entsprechenden Berberinderivat nur dadurch unterscheidet, daß die Methoxylgruppen und die Methylengruppe miteinander vertauscht sind.

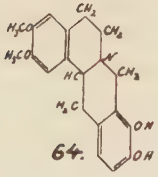
Da diese Umwandlungsreaktionen zum Teil konzentrierte Agentien und die Abspaltung von Chlormethyl hohe Temperaturen, die die Struktur dieser Moleküle gefährden, voraussetzen, sollte uns folgender Weg diese rohe Bearbeitung ersparen.

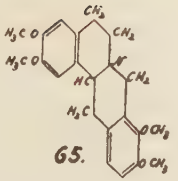



Die durch Entmethylierung des Kryptopins (58) darzustellende sekundäre Base (59) würde durch Umlagerung (60) und folgender Wasserabspaltung zur tertiären Base (61) führen. Durch weitere Hydrierung der Doppelbindung (61×) würde man zu einem Berberinderivat (62) kommen, das dem von Perkin dargestellten Tetrahydro - anhydro - epi - berberin (57) (siehe vorige Seite) identisch wäre.

Durch Abspaltung des Methylens (63) mittels Alkali und Alkylierung der so bloßgelegten Phenolgruppen (64) mittels Dimethylsulfat würde ein gangbarer Weg zur Darstellung des Tetrahydropalmatins (65) aus Kryptopin (58) über das Tetrahydro - anhydro - epi - berberin (62) vorgezeichnet sein.


63.


64.


65.

Die durchgeführten Versuche zeigten nicht den gewünschten Erfolg. Eine Entmethylierung mußte aber stattgefunden haben, da auftretender Formaldehyd nachgewiesen werden konnte. Der Chloroformrückstand konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und war mit verharzten Produkten verunreinigt. Da aber auch die Liebermannsche Nitrosaminreaktion nur schwach positiv ausfiel und aus dem Rückstande kein Kryptopin identifiziert werden konnte, würde die oben ausgesprochene Vermutung durch das Ergebnis der Reaktion ihre Stütze finden.

# Experimenteller Teil.

N-Methyltetrahydropapaverin.[45])
$C_{21}$ $H_{27}$ $O_4$ N.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von N-Methyltetrahydropapaverin = r-Laudanosin, dessen Totalsynthese durch Pictet und Finkelstein durchgeführt ist und als erstes synthetisches Opiumalkaloid eine historische Bedeutung erlangt hat, wurde Papaverinum pur. „Merck" verwandt. Entgegen jenen Autoren, die das Papaverin in methylalkoholischer Lösung mit Methyljodid unter Rückfluß methylierten, wurden 20 gr. Papaverin in 60 ccm Aceton gelöst und mit 15 ccm Methyljodid versetzt. In einer Druckflasche wurden die Komponenten auf dem Wasserbade erwärmt. Die erst farblose Lösung färbte sich allmählich gelbrot und schied drusenförmig angeordnete Kristalle ab. Die Methylierung war nach einer Stunde beendet, denn die wässerige Lösung des Papaverinjodmethylates ließ auf Zusatz von Alkali kein Papaverin ausfallen. Auch im Acetonrückstand wurde keine tertiäre Base vorgefunden. Die Umsetzung war demnach quantitativ verlaufen (28 gr). Das an der Luft getrocknete Jodmethylat zeigte einen ungenauen Schmelzpunkt. Es sinterte bei 83° und schmolz dann bei 118°. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt hatte den Flußpunkt 65° und war kristallwasserhaltig.

Zu Reduktionsversuchen wurden 3 gr Papaverinjodmethylat, welches durch frisch gefälltes Chlorsilber ins Chlormethylat übergeführt wurde, verwandt. Die eingedampfte Lösung des Chlormethylates wurde mit Zinn und Salzsäure erwärmt. Die Reduktion zeigte wenig Erfolg und durch manche Operation Verluste. Es wurde ein neuer Versuch mit Zink und Schwefelsäure und Platinchlorid als Katalysator ange-

[45]) Soc. **111, 889, 1107**; C. I, 1841; II, 202 (1918).

setzt. Nachdem die stürmische Wasserstoffentwicklung nachgelassen hatte, wurde die Reduktion durch Erwärmen auf dem Wasserbade bis zur Auflösung des Zinks zu Ende geführt und das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit überschüssigem Ammoniak versetzt. Das zuerst ausfallende Zinkhydroxyd ging als Ammoniumzinkat in Lösung und N-Methyltetrahydropapaverin wurde in weißen Flocken ausgefällt. Der abgesaugte und mit ammoniakhaltigem Wasser ausgewaschene Niederschlag wurde zur Reinigung in verdünnter Salzsäure gelöst, wiederum mit Ammoniak gefällt und in Aether aufgenommen. Aus dem Aether wurde N-Methyltetrahydropapaverin in weißen, verfilzten Nadeln vom Schmelzpunkt 115° erhalten.

Bei späteren Versuchen wurden aus 9 gr Papaverinjodmethylat 5,2 gr N-Methyltetrahydropapaverin gewonnen, was 77 % der theoretischen Ausbeute entsprach.

Das N-Methyltetrahydropapaverin stellte weiße Nadeln dar, die unlöslich in kaltem Wasser und in Alkalien, löslich in Aether, Alkohol, Methanol, Chloroform und Aceton waren.

Das Jodmethylat[46]) des N-Methyltetrahydropapaverins [$C_{21}H_{27}O_4N(CH_3J)$] wurde durch Methylierung nach der oben erwähnten Methode erhalten. Es stellte aus Wasser umkristallisiert schöne, durchsichtige Nadeln vom Schmelzpunkt 215—217° dar.

### Des-N-Dimethyltetrahydropapaverin Laudanosomethin.[47])

$C_{22}H_{29}O_4N$.

Zwei Gramm r-Laudanosinjodmethylat wurden mit frisch gefälltem Chlorsilber entjodet und mit 4 %igem Natriumamalgam in schwefelsaurer Lösung auf dem Wasserbade bis zur Zersetzung des Amalgams erwärmt. Das Quecksilber wurde abfiltiert. Ein Teil der filtrierten Lösung wurde mit

[46]) B. **33**, 2349 (1900). [47]) B. **42**, 1179 (1909).

10%iger Natronlauge versetzt. Es trat keine Fällung ein; eine Aufspaltung hatte nicht stattgefunden. Nach dem Ansäuern und Eindampfen der Lösung wurde eine Ringsprengung in schwefelsaurer Lösung mittels Natriumamalgam bei Siedehitze durchgeführt. Der Lösung des Chlormethylates wurden 50 ccm 10%ige Schwefelsäure und auf einmal 100 gr 4%iges Natriumamalgam zugegeben. In einer Porzellankasserole wurde zum Sieden erhitzt und das Reaktionsgemisch mit kleinen Mengen Schwefelsäure stets sauer gehalten. Während der Reaktion bemerkte man im schwach alkalischen Medium das Auftreten einer Trübung. Nach der Zersetzung des Amalgams wurde filtriert. Die filtrierte Lösung wurde alkalisiert und die Base mit Aether ausgeschüttelt. Als Aetherrückstand verblieb ein gelbbraunes Oel, das einige kristallinische Aggregate einschloß, die aber bald wieder in Lösung gingen. Die vom Aether abgelassene alkalische Flüssigkeit zeigte nach dem Ansäuern mit Salzsäure eine beträchtliche Fällung mit Mayers Reagens. Sie wurde deshalb mit Schwefelsäure angesäuert und wiederholt wie oben mit Natriumamalgam behandelt. Im Ganzen wurde ein Gramm Base als braunes Oel erhalten. Die gesammelten Produkte wurden stehen gelassen, zeigten aber keine Neigung zur Kristallisasation. In Chloroformlösung wurde Brom ohne Bromwasserstoffentwicklung aufgenommen, wodurch eine Doppelbindung als wahrscheinlich angenommen werden mußte. Eine Reinigung über die halogenwasserstoffsauren Salze mißglückte. Es wurde zwar ein Bromhydrat gewonnen, das sich beim Absaugen wieder verflüssigte. Da angenommen werden konnte, daß im vorübergehend alkalischen Medium in der Siedehitze eine Spaltung im Sinne des Hofmannschen Abbaues hätte stattfinden können, wurde das Spaltprodukt beiseite gesetzt und der Weg der Verkochung mit Alkali nach der von Decker[48]) angegebenen Methode beschritten.

Drei Gramm Laudanosin wurden mit 3 ccm frisch destilliertem Dimethylsulfat auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Verlauf von einer Stunde war die Methylierung beendet.

[48]) B. **42**, 1176 (1909).

Die wässerige Lösung des Laudanosinmethosulfates ließ auf Zusatz von Natriumbicarbonat kein Laudanosin mehr ausfallen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt, zur Entfernung überschüssigen Dimethylsulfates mit Aether ausgeschüttelt und mit Alkali verkocht. Es wurden 2,5 gr Rohbase aus Aether als öliges Produkt erhalten, das nach einem Tag kristallinische Abscheidung zeigte und nach zwei Tagen ganz fest wurde. Aus Ligroin öfters umkristallisiert lag der Schmelzpunkt 2° tiefer als von Decker angegeben war. Es entsprach in Salzbildung dem von Decker angegebenen Laudanosomethin.

Bei späteren Versuchen wurde die Rohbase in 10%iger Salzsäure gelöst. Die Lösung des Chlorhydrates erstarrte bald breiig. Das aus Wasser umkristallisierte Chlorhydrat wurde nach dem Absaugen mit Natronlauge zerlegt und die Base aus Aether sofort kristallinisch in reinster Form erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 94°.

Aus den Mutterlaugen des abgesaugten Chlorhydrates wurde im Laufe der Versuche eine Base vom Schmelzpunkt 85° erhalten, deren Perchlorat bei 201° und Chlorhydrat bei 217° unter Zersetzung schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit Laudanosomethin zeigte 5° Depression. Die Methoxylbestimmung ergab zu hohe Werte:

5,313 mg Sbst: 13,735 mg Ag J (Zeisel-Pregl)
$C_{22}$ $H_{29}$ $O_4$ N (371) Ber. 33,4 : $OCH_3$
Gef. 34,1 : $OCH_3$

Die Base vom Schmelzpunkt 85° wurde weiter nicht untersucht.

Mit Laudanosomethin wurde das durch reduktive Spaltung gewonnene Produkt angeimpft. Nach Verlauf von vier Wochen erstarrte es kristallinisch. Der Mischschmelzpunkt mit Laudanosomethin zeigte keine Depression.

Oxydation des Laudanosomethins mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung.

Drei Gramm Laudanosomethin wurden in 60 ccm über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton gelöst. Der Lösung wurde unter Eiskühlung fein zerriebenes Kaliumpermanganat mit der Vorsicht zugefügt, vor weiterem Zusatz die Entfärbung der Lösung abzuwarten. Die Oxydation verlief ziemlich träge; nach Verlauf von zwei Tagen waren 2,3 Gramm Kaliumpermanganat verbraucht. Der Braunsteinniederschlag wurde abgesaugt, mit 50 ccm Aceton gut ausgewaschen und die Acetonlösung unter vermindertem Druck eingeengt. Die Vakuumdestillation wurde im Wasserstoffstrom ausgeführt, um die entstehenden Aldehyde vor weiterer Oxydation zu schützen. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wurde keine Kristallisation bemerkt. Das Aceton wurde dann unter obigen Bedingungen gänzlich abdestilliert. Es hinterblieb ein gelb-braunes, öliges Produkt, das nach einigen Tagen kristallinische Aggregate einschloß. Der Rückstand wurde zur Trennung der stickstoffhaltigen Anteile von den stickstofffreien Produkten in Aether gelöst und solange mit $\frac{n}{10}$ Salzsäure ausgeschüttelt bis keine Fällung mit Mayers Reagens mehr eintrat. Nach der Trennung wurde der Aether mit Natriumcarbonat zur Entfernung etwaiger freier Säure ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Da keine Kristallisation eintrat, wurde zur Trockne verdampft. Der Rückstand, ein gelbliches Oel, erstarrte im Eisschrank zur kristallinischen Masse. Der Rohschmelzpunkt lag bei 40°. Das Produkt gab Aldehydreaktion und stellte Veratrumaldehyd dar. Die salzsaure Lösung wurde im Vakuum auf dem Wasserbade bei 40° eingeengt. Beim Erkalten schied sich das Chlorhydrat des Laudanosomethins ab. Aus dem Chlorhydrat konnten 0,6 Gramm Laudanosomethin gewonnen werden. Das Filtrat des Chlorhydrates wurde mit Ammoniak alkalisiert und mit Aether durchgeschüttelt. Der Aether hinterließ 0,8 Gramm gelblichen Sirup, der Aldehydreaktion zeigte.

Der Braunsteinniederschlag wurde zur Entfernung neutraler Substanzen vier Tage mit Aether perforiert. Die Aetherlösung wurde getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (0,3 gr) stellte harzige Produkte dar, deren Identifizierung nicht gelang.

Der Manganschlamm wurde alsdann mit viel heißem Wasser ausgelaugt. Die vereinigten wässerigen Auszüge wurden mit frisch geglühter Tierkohle erhitzt und das Filtrat im Wasserbad von 50° unter vermindertem Druck auf 30 ccm eingeengt. Auf Zusatz von Salzsäure trat flockige Abscheidung ein. Der Niederschlag wurde abgesaugt und hatte den Rohschmelzpunkt 170°.

Die bei der Trennung der stickstoffhaltigen Anteile erhaltene ammoniakalische Lösung enthielt noch basische Produkte; sie wurde mit Aether sechs Tage perforiert. Der Aether hinterließ 0,2 gr. öligen Rückstand. Die ammoniakalische Lösung wurde angesäuert und mit Mayers Reagens versetzt. 0,3 Gramm Kaliumquecksilberdoppelsalz wurden ausgefällt. Im Laufe der Aufarbeitung verfärbten sich die aus ammoniakalischen Lösung gewonnenen Anteile und konnten als schmierige, verharzte Produkte nicht weiter verarbeitet werden.

Dimethylprotokatechualdehyd = Veratrumaldehyd.
$C_6 H_3 (OCH_3)_2 CHO$ : 4,3,1.

Der wahrscheinlich aus Veratrumaldehyd bestehende Rückstand wurde in wenig absolutem Aether gelöst. Die auf ein kleines Volumen eingeengte Lösung wurde mit reinem Veratrumaldehyd angeimpft und in eine Kältemischung gestellt. Der Rückstand nahm kristallinische Struktur an. Der Schmelzpunkt lag jetzt bei 42°. Erhalten wurden 0,5 Gramm. Zur weiteren Identifizierung wurde das Semikarbazon dargestellt.

Die 0,5 Gramm Veratrumaldehyd wurden in wenig Methanol gelöst und mit einer wässerigen Lösung von Semi-

karbazidchlorhydrat und gleichen Teilen Natriumacetat auf dem Wasserbade erwärmt. Die kristallinische Abscheidung wurde aus Methanol umgelöst. Das Semikarbazon schmolz bei 178° und gab mit dem aus reinem Veratrumaldehyd hergestellten Semikarbazon im Mischschmelzpunkt keine Depression.

Dimethylprotokatechusäure = Veratrumsäure.
$C_6 H_3 (OCH_3) COOH$ 4,3,1.

Der Säureniederschlag vom Rohschmelzpunkt 170° wurde in ammoniakhaltigem Wasser aufgenommen und zur Vertreibung des überschüssigen Ammoniaks auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung war noch gefärbt, und sie wurde deshalb mit geglühter Tierkohle digeriert. Das von der Tierkohle befreite Filtrat wurde eingeengt und mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Nach dem Absaugen wurde der Niederschlag aus 30%igem Eisessig umkristallisiert. Die Säure konnte in schönen Kristallen erhalten werden. Fp. = 179°; der Mischschmelzpunkt mit Veratrumsäure ergab keine Depression.

Dihydro-Laudanosomethin.
$C_{22} H_{31} O_4 N$.

Drei Gramm Laudanosomethin wurden in verdünnter Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion gelöst. Unter der katalytischen Wirkung von Palladiumchlorür gelang eine Wasserstoffanlagerung. Die schwefelsaure Lösung des Alkaloides wurde unter Zusatz von einem Gramm Tierkohle und 5 ccm einer Palladiumchlorürlösung 1:100 im Wasserstoffstrom geschüttelt. Das Alkaloid nahm 190 ccm Wasserstoff bei 20° C auf. Die aufgenommene Menge Wasserstoff entsprach auf 0° C reduziert 176 ccm $H_2$; theoretisch hätten 180 ccm aufgenommen werden müssen.

Die Menge des aufgenommenen Wasserstoffs in Zeitabschnitten geht aus folgender Tabelle hervor:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 100 ccm | | $5^{00}$ Uhr | |
| 120 „ | 20 | $5^{15}$ „ | |
| 190 „ | 70 | $5^{25}$ „ | |
| 235 „ | 45 | $5^{35}$ „ | 20° C |
| 270 „ | 35 | $5^{49}$ „ | 766 mm 17° |
| 285 „ | 15 | $5^{55}$ „ | |
| 290 „ | 5 | $6^{05}$ „ | |
| 290 „ | 0 | $6^{15}$ „ | |
| | 190 ccm | | |

Aus der schwefelsauren Lösung wurde die Base mit verdünnter Natronlauge gefällt und in Aether aufgenommen. Der Aetherrückstand war ölig, erstarrte aber am folgenden Tage kristallinisch. Mehrmals aus Petroläther umkristallisiert, lag der Schmelzpunkt bei 67°.

Molekulargewichtsbestimmung durch Titration mit $\frac{1}{10}$ n HCl und Methylrot als Indikator:

0,11012 gr Sbst: 2,57 ccm $\frac{1}{10}$ n HCl

Molekulargewicht ($C_{22}H_{31}O_4N$) Ber: 373

Gef: 371,2

4,302 mg Sbst: 11,19 $CO_2$; 3,334 mg $H_2O$

$C_{22}H_{31}O_4N$ (373) Ber. C: 70,77, H: 8,37

Gef. C: 70,95, H: 8,67

## Entmethylierung des Laudanosomethins mittels Azodicarbonsäurediaethylester.[49])

Der Azodicarbonsäurediaethylester wurde nach Diels[49]) aus Chlorkohlensäureaethylester und Hydrazinhydrat mit nachfolgender Oxydation des gewonnenen Hydrazodicarbonsäurediaethylesters gewonnen. Er stellt ein orangegelbes Oel dar, welches bei 106° im Vakuum von 13 mm destilliert.

Ein Gramm Laudanosomethin wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 0,8 ccm Azodicarbonsäurediaethylester tropfenweise bei Zimmertemperatur versetzt. Es wurde eine kaum

[49]) B. **44**, 3018 (1911); **46**, 2000 (1913); **47**, 2073 (1914); **27**, 773 (1894); B. **54**, 213 (1921); **56**, 561 (1923); I. pr. Chem. [2] **52**, 476.

merkliche Reaktion beobachtet. Das Lösungsmittel wurde nach dem Stehenlassen über zwei Stunden im Vakuum abdestilliert, der braune, ölige Rückstand in 4 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure aufgenommen und auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung färbte sich unter schwacher Formaldehydentwicklung rot. Nach zwei Stunden konnte keine Formaldehydentwicklung mehr festgestellt werden. Dem Reaktionsprodukt wurden noch 2 ccm 10%ige Salzsäure zugegeben. Ueber Nacht hatten sich 0,6 Gramm Laudanosomethinchlorhydrat abgeschieden. Die abfiltrierte saure Lösung wurde zur Entfernung des überschüssigen Azodicarbonsäurediaethylesters erschöpfend mit Aether durchgeschüttelt. Im Aetherrückstand konnten 0,3 Gramm Hydrazodicarbonsäurediaethylester nachgewiesen werden. Die salzsaure Lösung des Alkaloides wurde alsdann mit 10%iger Natronlauge alkalisiert und die Base in Aether aufgenommen. Während des Alkalisierens und Schüttelns mit Aether konnten harzige Abscheidungen beobachtet werden, die sich an der Trennungsfläche der Flüssigkeiten zusammenballten.

Der Aetherrückstand war tiefrot-braun gefärbt und konnte nur teilweise in Salzsäure aufgenommen werden. Nach dem Kochen mit Tierkohle wurde wiederum alkalisiert und ausgeäthert. Aetherrückstand 0,15 Gramm. Die Versuche, die Base über die Salze zu reinigen, mißglückten. Da auftretender Formaldehyd mit Fuchsinschwefliger Säure nachgewiesen werden konnte, mußte eine Entmethylierung stattgefunden haben, umsomehr, als der Formaldehyd nur einer Methylengruppe entstammen konnte.

Es wurden zahlreiche Versuche hinsichtlich der Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur, Konzentration und der Einwirkungsdauer durchgeführt. Die im folgenden angeführte Methode schien die besten Ausbeuten, zwar nicht an kondensierter noch an sekundärer Base, sondern an Derivat jener gesuchten sekundären Base zu geben.

Fünf Gramm Laudanosomethin wurden in 30 ccm Aceton gelöst, auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erwärmt und mit 4 ccm Azodicarbonsäurediaethylester in 4 ccm

Aceton gelöst tropfenweise versetzt. Nachdem aller Ester zugesetzt war, wurde das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde erwärmt nud alsdann das Aceton im Vakuum abgezogen. Der Rückstand war rötlich-gelb. Dem Reaktionsprodukt wurden 30 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure zugegeben. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade nahm die Lösung rote Farbe an, und es konnte starke Formaldehydentwicklung festgestellt werden, die nach 13 Stunden beendet war. Die stark gefärbte, auf ein kleines Volumen eingeengte salzsaure Lösung schied eine braun-rote, schmierige Masse ab, die als Hydrazodicarbonsäurediaethylester identifiziert werden konnte. Beim Aufkochen mit Tierkohle trat wiederum Formaldehydgeruch auf, die Lösung wurde nach Zusatz von 5 ccm 10%iger Salzsäure am Rückflußkühler und später zur Entfernung des Formaldehyds ohne Kühler erhitzt. Zwei Gramm Hydrazodicarbonsäurediaethylester konnten wiedergewonnen werden. An alkalischen Ausschüttelungen wurden: 0,3 + 0,45 + 1,2 + 1,0 + 0,4 = 3,35 gr erhalten. Eine Reinigung über die Salze wurde nicht erreicht. Auch die fraktionierte Ausschüttelung führte nicht zum Ziel. Es wurden folgende Rückstände erhalten: I = 0,8; II = 0,4; III = 0,4; IV = 0,6; V = 0,3; VI = 0,6 = 3,1 gr. Mit allen Fraktionen führten wir die Liebermannsche Reaktion auf sekundäre Amine aus, die bei jeder Ausschüttelung positiv war.

### Carbaethoxylaudanosin.[56])

$C_{21}H_{26}O_4N[CO_2C_2H_5]$

Nach der Vorschrift von J. Gadamer und Frieda Knoch wurde aus Laudanosin Carbaethoxylaudanosin wie folgt dargestellt:

Ein Mol. r-Laudanosin wurden mit 7 Mol. Kaliumhydroxyd und 4 Mol. Chlorameisensäureester in Reaktion gebracht. Zuerst wurden 2 Mol. Ameisensäureester und 3 Mol. Kaliumhydroxyd zugegeben und geschüttelt, bis der Geruch nach

[56]) Arch. Pharm. **259, 135, (1921).**

Chlorameisensäureester verschwunden war. Alsdann wurde der Rest der Komponenten zugefügt. Die Reaktion war nach 3 Stunden beendet und war in aetherischer Lösung durchgeführt worden. Aus der aetherischen Lösung konnte das Urethan kristallinisch erhalten werden. Der Schmelzpunkt lag bei 157°.

Die bei der Entmethylierung mit Azodicarbonsäurediaethylester erhaltene Ausschüttelung II = 0,4 gr Base wurde mit Chlorameisensäureester nach der oben angeführten Methode behandelt. Es konnten 0,35 gr Urethan gefaßt werden. Die Ausschüttelungen IV, V, VI = 1,5 gr Base ergaben ein Gramm Urethan vom Schmelzpunkt 157°. Der Mischschmelzpunkt mit Carbaethoxylaudanosin zeigte keine Depression.

Aus den zurückgewonnenen basischen Anteilen konnten 0,1 gr Laudanosomethin isoliert werden.

Dihydro-N-Demethylocarbaethoxylaudanosomethin
Dihydrocarbaethoxylaudanosin
$C_{21}H_{28}O_4N.[CO_2C_2H_5]$

Nach der schon angegebenen Entmethylierungsvorschrift wurden 0,5 gr Dihydrolaudanosomethin vom Schmelzpunkt 67° mit Azodicarbonsäurediaethylester entmethyliert.

Auch hier konnte starke Formaldehydentwicklung festgestellt werden. An basischen Ausschüttelungen wurden 0,25 gr als braunes Oel erfaßt. Der Rückstand konnte nicht kristallinisch erhalten werden. Ueber das Nitrosamin wurde die Liebermannsche Reaktion ausgeführt, die positiv ausfiel.

Durch Carbaethoxylierung nach der Gadamerschen Vorschrift konnten 0,1 gr Urethan gewonnen werden. Es wurde aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert. Fp. = 108°.

Darstellung des N-Demethylolaudanosomethins durch Verseifung des Carbaethoxylaudanosins.

$C_{21}\ H_{27}\ O_4\ N.$

Zur Darstellung des N-Demethylolaudanosomethins wurden 0,5 Gramm Carbaethoxylaudanosin vom Schmelzpunkt 157° mit 15 ccm $\frac{n}{2}$ methylalkoholischer Kalilauge in einem Bombenrohr auf 140° erhitzt. Nach zwei Stunden zeigte die Lösung eine gelbliche Farbe und eine Ausscheidung an der Wandung des Rohres. Das Rohr öffnete sich ohne Druck. Der Inhalt wurde mit Salzsäure angesäuert. Unter Kohlendioxydentwicklung trat flockige Abscheidung des Ausgangsmaterials ein. Das Filtrat wurde eingeengt, mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des nicht umgesetzten Urethans mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung gab auf Zusatz von Mayers Reagens Alkaloidreaktion. Da aber das Ausgangsmaterial zum größten Teil zurückgewonnen wurde, konnte eine weitere Aufarbeitung unterbleiben. Der Vorversuch bestätigte die Verseifungsmöglichkeit des Carbaethoxylaudanosins.

Ein neuer Versuch mit 0,5 Gramm Carbaethoxylaudanosin, der bei einer Temperatur zwischen 150—160° und einer Einwirkungsdauer von 3 Stunden durchgeführt wurde, zeigte eine 40%ige Verseifung. Der basische Rückstand war ölig; nach dem Stehenlassen über Nacht war das Oel kristallinisch erstarrt. Der Rohschmelzpunkt lag bei 90°. Die Base war in Aceton, Chloroform, Methanol und Aethanol leicht löslich; sie konnte aus jenen Lösungsmitteln nur ölig erhalten werden. Die Liebermannsche Nitrosaminreaktion fiel positiv aus. Es war sekundäre Base gebildet worden. Die Versuche, die chlorwasserstoffsauren Salze darzustellen, mißglückten. Die Salze schieden sich ölig ab. Das Perchlorat vom Smp.: 239° unter Zersetzung wurde erhalten.

Nach vielen negativ verlaufenden Kristallisationsversuchen konnte die Base, das N-Demethylolaudanosomethin aus Petroläther mit dem Schmelzpunkt 102—104° erhalten werden.

Bei dem Versuche, durch Temperaturerhöhung auf 190° eine bessere Ausbeute zu erzielen, wurde eine Absprengung der Methoxyle beobachtet.

Methoxylbestimmung:

5,43 mg Sbst: 14,57 mg Ag J (Zeisel-Pregl)

$C_{21}$ $H_{27}$ $O_4$ N (357)

Ber. 34,93 : $OCH_3$

Gef. 35,41 : $OCH_3$

5,02 mg Sbst: 12,920 mg $CO_2$, 3,41 mg $H_2O$

3,163 mg Sbst: 0,117 ccm $N_2$ (23° 753 mm)

$C_{21}$ $H_{27}$ $O_4$ N (357)

Ber. C: 70,58; H: 7,62; N: 3,92

Gef. C: 70,19; H: 7,6; N: 4,22.

Aufspaltungsversuche des Laudanosins mit Nitrosylchlorid.

0,5 Gramm Laudanosin wurden mit einer Lösung von Nitrosylchlorid in Chloroform unter Zusatz von 15%iger Kalilauge acht Stunden geschüttelt. Die anfangs rötliche Lösung wurde entfärbt. Danach wurde aufgearbeitet. Der Lösung wurde soviel Aether zugegeben, daß das Chloroform-Aether-Gemisch auf der alkalischen Lösung schwamm. Die alkalische Flüssigkeit wurde abgelassen, die Aether-Chloroformlösung mit Wasser und alsdann mit $\frac{n}{1}$ Salzsäure durchgeschüttelt. Die Aether-Chloroformlösung hinterließ nach dem Abdampfen 0,1 gr braun gefärbtes Oel, das nicht kristallinisch erhalten werden konnte. Hätte eine Aufsprengung im gewünschten Sinne stattgefunden, so müßte ein Nitrosamin entstanden sein. Die ausgeführte Liebermannsche Reaktion fiel aber negativ aus.

Ein weiterer Versuch ohne Alkalizusatz erbrachte uns auch kein indifferentes Produkt, das auf eine Aufspaltung hätte schließen lassen können.

Um den etwaigen Reaktionsverlauf zu prüfen, wurde eine Nitrosylchloridlösung nach Houben[51]) dargestellt. Die

[51]) Houben. Methoden der organ. Chemie. Bd. IV. 1924.

quantitative Bestimmung des Nitrosylchlorides gasvolumetrisch zeigte schwankende Werte von 5—10 Prozent. 0,3 Gramm Laudanosin wurde mit 50 ccm der angegebenen Nitrosylchloridlösung, wie schon oben erwähnt, versetzt. Eine Aufsprengung hatte nicht stattgefunden.

Darauf wurde versucht, durch Anwendung von erhöhter Temperatur und unter Druck die Aufspaltung zu erzwingen. Die Reaktionskomponenten wurden in einer Druckflasche fünf Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Tetrachlorkohlenstofflösung zeigte nach dieser Zeit braune ölige Abscheidungen. Das Lösungsmittel wurde abgegossen, mit Wasser, Alkali und Säure durchgeschüttelt. Nach dem Abdampfen hinterließ der Tetrachlorkohlenstoff 0,1 gr braunes Oel, das leicht in Methanol löslich war aber nicht kristallinisch erhalten werden konnte. Der negative Ausfall der Liebermannschen Reaktion auf Nitrosamine ließ eine weitere Untersuchung des Körpers als zwecklos erscheinen. Die in der Druckflasche verbliebenen öligen Abscheidungen waren leicht wasserlöslich und bestanden aus Laudanosinchlorhydrat. Es wurden 0,22 gr Laudanosinchlorhydrat zurückgewonnen.

### Kondensationsversuch des N-Demethylo-Laudanosomethins mit Formaldehyd in salzsaurer Lösung.

Mit dem durch Verseifung des Carbaethoxylaudanosins erhaltenen sekundären Amin wurde die Kondensation mit Methylal nach der von Pictet[52]) angegebenen Methode versucht.

0,5 Gramm N-Demethylo-Laudanosomethin wurden in 3 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 0,5 ccm Methylal tropfenweise im Laufe einer Stunde versetzt. Der Kolben war mit Rückflußkühler versehen und wurde auf dem Wasserbade erwärmt. Die Reaktionsflüssigkeit war braun-rot und wurde nach dem Zusatz von 10 ccm Wasser auf dem Wasserbade ohne Rückflußkühler zur Entfernung des über-

[52]) B. **44**, 2480 (1911); **49**, 370 (1916); **46**, 2688 (1913).

schüssigen Formaldehyds eingedampft. Das Reaktionsprodukt war tief braun gefärbt und zum Teil unlöslich in Wasser. Der Rückstand wurde deshalb mit viel Wasser ausgezogen und die wässerigen Auszüge mehrmals mit Aether durchgeschüttelt. Der Aether hinterließ nach dem Abdampfen 0,1 gr Rückstand, der mit salzsäurehaltigem Wasser nicht benetzt wurde, sich aber in organischen Lösungsmitteln löste.

Die salzsaure Lösung des Alkaloides wurde mit Tierkohle gekocht, nach dem Filtrieren mit $10^0/_0$iger Natronlauge alkalisiert und mit Aether erschöpfend ausgeschüttelt. Der Aether hinterließ nach dem Abdampfen 0,2 Gramm schwarzbraunes Oel.

Ein zweiter Versuch mit 0,5 Gramm sekundärer Base, 10 ccm $10^0/_0$iger Salzsäure und 0,5 ccm Methylal wurde wie oben durchgeführt. Es wurde das Auftreten braun-schwarzer plastischer Massen festgestellt, die in Aether und salzsäurehaltigem Wasser unlöslich, in Alkohol zum Teil löslich waren.

Die Aufarbeitung machte Schwierigkeit und war verlustreich. Ein anderer Versuch in ganz schwach saurer Lösung mit freiem Formaldehyd zeigte dieselben Verharzungen.

Ein weiterer Versuch, durch Anwendung von Druck eine Kondensation in starker Verdünnung und schwach saurer Lösung mit Methylal zu bewirken, fiel ebenso negativ aus.

Die sekundäre Base konnte als Urethan wiedergewonnen werden.

Nun zeigte E. Späth[53]) in einer Arbeit über Nor-Coralydin eine Kondensationsanordnung von Tetrahydropapaverin mit Formaldehyd zum Nor-Coralydin, die gute Ausbeuten an Kondensationsprodukt ergaben. E. Späth arbeitete mit dem $1^1/_2$—2fachen Ueberschuß von Formaldehyd in stark verdünnter, schwach saurer Lösung unter Druck. Obschon versucht war, eine Kondensation unter Druck in verdünnter und schwach saurer Lösung mit Methylal zu bewirken, beschritten wir auch diesen Weg.

Die Arbeitsmethode war analog der später beim Nor-Coralydin angegebenen.

[53]) Monatshefte **50, 341, (1928).**

Als Aetherrückstand wurde ein gelbliches Oel gewonnen, welches erst auf Animpfen mit dem Ausgangsmaterial zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der Schmelzpunkt lag tiefer als der des Ausgangsmaterials. Es wurde eine Probe nitrosiert und mit dem Nitrosamin die Liebermannsche Reaktion ausgeführt, die stark positiv ausfiel.

### Tetrahydropapaverin aus Papaverin.[54])

Tetrahydropapaverin wurde nach der von Goldschmitt angegebenen Methode dargestellt.

15 Gramm Papaverin wurden in 60 Aethanol und 60 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 30 Gramm Zinn am Rückflußkühler erhitzt. Nach 5 Stunden wurden noch 15 Gramm Zinn und 30 ccm konzentrierte Salzsäure zugegeben und weitere sieben Stunden erwärmt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und das Zinndoppelsalz der hydrierten Base aus Wasser umgelöst. Die wässerige Lösung des Doppelsalzes wurde mit Schwefelwasserstoff entzinnt, und das vom Schwefelzinn befreite Filtrat wurde zur Entfernung des Schwefelwasserstoffes eingedampft. Die salzsaure Lösung des Alkaloides wurde mit Natronlauge versetzt und die gefällte Base alsdann in Aether aufgenommen. Als Aetherrückstand wurden 9 Gramm gelbes Oel erhalten. Neun Gramm reines Tetrahydropapaverin konnten gewonnen werden.

### Nor-Coralydin aus Tetrahydropapaverin.
### $C_{21}\ H_{25}\ O_4\ N.$

Die Kondensation des Tetrahydropapaverins mit Formaldehyd zum Nor-Coralydin wurde nach den Angaben von Späth[55] bewirkt.

2,4 Gramm Tetrahydropapaverin wurden in 10 ccm Salzsäure (1 ccm = 0,0424 HCl) gelöst. Nach dem Verdünnen

[54]) M. **7**, 485; **19**, 321. [55]) Monatshefte **50**, 341 (1928).

mit Wasser auf 100 ccm wurden 17,4 ccm einer 2,42%igen Formaldehydlösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Druckflasche auf 100° erwärmt. Das alkalisierte Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform durchgeschüttelt und der Chloroformrückstand mit 5%iger Salzsäure versetzt. Das über Nacht im Eisschrank ausgeschiedene Nor-Coralydinchlorhydrat wurde im Vakuum getrocknet, in Wasser gelöst und mit Ammoniak und wenig Aether stehen gelassen. Die zuerst amorph ausfallende Base wurde später kristallinisch. Es wurden 1,3 Gramm Nor-Coralydin vom Schmelzpunkt 150° gewonnen.

Nor-Coralydinjodmethylat.

$C_{21} H_{25} O_4 N [CH_3 J]$.

Ein Gramm Nor-Coralydin vom Schmelzpunkt 150° wurden in 40 ccm Aceton gelöst und mit 1 ccm Methyljodid versetzt. Schon nach 5 Minuten trat kristallinische Abscheidung auf. Ungeachtet dessen wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade in einer Druckflasche eine Stunde erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel abgegossen. Die wässerige Lösung des abgesaugten Jodmethylates ließ auf Zusatz von Ammoniak kein Nor-Coralydin ausfallen. Die vom ausgeschiedenen Jodmethylat befreite Acetonlösung zeigte nach dem Verdunsten weitere Kristallbildung. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen. Die Vermutung, unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen zu haben, bestätigte sich nicht. Die wässerige Lösung des Produktes gab auf Zusatz von Alkali keine Fällung. Die Methylierung war demnach quantitativ.

Nor-Coralydinjodmethylat stellte seidenweiche, verfilzte Nädelchen dar. Es was schwer löslich in kaltem Wasser, leichter löslich in Methanol und Aethanol. Aus heißem Wasser umkristallisiert lag der Schmelzpunkt bei 245°, während das Jodmethylat aus Aceton und verdünntem Aethanol umkristallisiert die Schmelzpunkte 265° bezw. 258° unter Zersetzung zeigte.

Jodbestimmung nach Vollhardt:
0,121 gr Sbst: 2,41 ccm $\frac{1}{10}$ Ag $NO_3$
$C_{21} H_{25} O_4 N [CH_3 J]$ (498)
Ber. J = 25,48
Gef. J = 25,27.

## Des-N-Methylnorcoralydin.
$C_{22} H_{27} O_4 N$.

Ein Gramm Nor-Coralydinjodmethylat wurden teilweise in 30 ccm Wasser gelöst und mit feuchtem Silberoxyd im Ueberschuß durch Erwärmen auf dem Wasserbade entjodet. Von Jodsilber und überschüssigem Silberoxyd befreit, gab das alkalisch reagierende Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure auf Zusatz von Silbernitratlösung keine Reaktion auf Halogen. Die wässerige Lösung des quartären N-Methylnorcoralydinammoniumhydroxyds wurde im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockne eingeengt. Danach wurde der Trockenrückstand noch zwanzig Minuten weiter im Vakuum bei 15 mm Druck auf dem Wasserbade erwärmt. Eine Probe des so getrockneten Rückstandes ließ die Unlöslichkeit in Wasser erkennen. Auf Zusatz von verdünnter Salzsäure trat Lösung ein. Aus der salzsauren Lösung fällte Ammoniak tertiäres Amin. Wasserabspaltung unter Bildung einer Anhydrobase mußte demnach stattgefunden haben. Der Trockenrückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst. Die salzsaure Lösung wurde mit Aether durchgeschüttelt und mit Ammoniak alkalisiert. Aus der eingeengten Aetherlösung kristallisierte eine Base vom Schmelzpunkt 139—140°.

Mokulargewichtsbestimmung durch Titration mit $\frac{n}{10}$ HCl.
0,1022 gr Sbst: 2,74 cm $\frac{n}{10}$ HCl (Methylrot als Indikator)
$C_{22} H_{27} O_4 N$
Ber: 370
Gef: 373.

5170 mg . Sbst: 13,380 mg $CO_2$, 3,27 mg $H_2O$
5,037 mg . Sbst: 0,185 ccm $N_2$ (16° 755 mm)
$C_{22}$ $H_{27}$ $O_4$ N (370)
Ber: C: 71,35; H: 7,35; N: 3,78.
Gef: C: 70,58; H: 7,08; N: 4,31.

Die von der ersten Kristallisation befreite Aetherlösung zeigte noch weitere Ausscheidung. Der Schmelzpunkt lag bei 132°. Es war verunreinigte Base vom Schmelzpunkt 139—140°.

Bei einem zweiten Versuch wurde die Wasserabspaltung in Kohlendioxyd freier Atmosphäre durchgeführt. Es konnte neben der oben genannten Base vom Fp.: 139° ein öliges Produkt isoliert werden. Das gelbe Oel hatte keine Neigung zur Kristallisation und war in organisehen Lösungsmitteln leicht löslich. Das Chlorhydrat zeichnete sich durch große Kristallisationsfähigkeit aus. Es wurde aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Fp. = 167°.

0,1205 gr Sbst: 0,0423 gr AgCl (Carius)
$C_{22}$ $H_{27}$ $O_4$ NHCl (406,5)
Ber: Cl = 8,74
Gef: Cl = 8,68

Die Base vom Schmelzpunkt 139—140° war löslich in Alkohol, Methanol und Aceton. Aus Aether wurde sie in seidenweichen Kristallen, die sich drusenförmig anordneten, erhalten. Ein kristallisierendes Chlorhydrat konnte nicht isoliert werden.

## Umlagerung des Des-N-Methylnorcoralydin in reines Norcoralydinmethylhydroxyd.

0,2 Gramm freies Des-N-Methyl-Nor-Coralydin vom Schmelzpunkt 139—140° wurden in Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Alsdann wurde die Lösung mehrere Tage am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt und die Gesamtflüssigkeit zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zerrieben und mit Aether ausgekocht. Der Aether hinterließ nach dem Abdampfen keinen Rückstand.

Eine Probe des Trockenrückstandes wurde im Wasser gelöst und alkalisiert; es fiel kein Des-N-Methylnorcoralydin aus. Die Umlagerung zur quartären Base mußte quantitativ verlaufen sein. Der Rückstand des N-Methyl-Nor-Coralydinammoniumhydroxyds wurde mit Salzsäure behandelt und zur Kristallisation gebracht. Es erwies sich im Schmelzpunkt identisch mit dem Chlormethylat des Nor-Coralydins. Auch das Platinsalz zeigte Uebereinstimmung mit dem aus reinem Nor-Coralydinchlormethylat dargestellten Platinsalz. Fp. beider 248—250° unter Zersetzung.

Bei dem Versuche, das Des-N-Methylnorcoralydin vom Schmelzpunkt 132° aus verdünntem Methanol umzukristallisieren, wurde die Umlagerung zur quartären Base bemerkt. Das aus dem Methanol erhaltene Produkt löste sich unter Kohlendioxydentwicklung in verdünnter Salzsäure und ließ auf Zusatz von Ammoniak keine tertiäre Base ausfallen.

Das durch Wasseraufnahme und folgender Umlagerung zur freien Ammoniumbase entstandene Produkt, das N-Methyl-Nor-Coralydinammoniumhydroxyd, hatte scheinbar Kohlendioxyd aus der Luft angezogen. Das gewonnene Chlormethylat hatte den Schmelzpunkt 105° und war mit dem oben erwähnten Chlormethylat identisch.

Chlorbestimmung:

0,0954 gr Sbst: 2,49 ccm $\frac{1}{10}$ Ag $NO_3$

$C_{21}$ $H_{25}$ $O_4$ N [$CH_3$ Cl] (406)

Ber: Cl = 8,7

Gef: Cl = 9,26

Aufspaltungsversuch des Kryptopins mittels Chlorameisensäureaethylester.

Nach der Vorschrift von Gadamer und Knoch[55]) wurden 0,5 gr Kryptopin in 15 ccm Chloroform gelöst und mit 0,5 ccm Chlorkohlensäureaethylester und 4 ccm 20%iger Kalilauge geschüttelt. Nach 18 Stunden wurden noch 0,2 ccm

[55]) Arch. **259, 135 (1921).**

Chlorkohlensäureester und 3 ccm 20%ige Kalilauge hinzugegeben und weitere 18 Stunden geschüttelt. Danach wurde aufgearbeitet, indem man soviel Aether zugab, daß die Chloroform-Aetherlösung auf der alkalischen Flüssigkeit schwamm. Die Lauge wurde abgelassen. Das Chloroform-Aethergemisch wurde mit Wasser, dann mit Salzsäure durchgeschüttelt. Es wurden 0,4 gr Kryptopinchlorhydrat zurückgewonnen. Die Aether-Chloroformlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es hinterblieb ein stark braun gefärbter Belag, der sich in Methanol löste, aber nicht identifiziert werden konnte. Unter den obigen Bedingungen wurde auch Protopin behandelt. Auch hier konnte keine Aufspaltung festgestellt werden.

Entmethylierungsversuch des Kryptopins mit Azodicarbonsäurediaethylester.

0,5 gr Kryptopin wurden in 20 ccm siedendem Chloroform gelöst und mit 0,7 ccm Azoester tropfenweise versetzt. Nachdem der Ester zugegeben war, wurde das Reaktionsgemisch acht Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erwärmt. Das Chloroform wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 50 ccm $\frac{n}{1}$ Salzsäure versetzt. Es trat teilweise Lösung ein. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade sowie im Sandbad konnte keine Formaldehydentwicklung festgestellt werden. Die salzsaure Lösung wurde mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des Azodicarbonsäurediaethylesters mit Aether gut durchgeschüttelt. Alsdann wurde die saure Lösung mit Tierkohle aufgekocht und eingeengt. 0,3 Gramm Kryptopinchlorhydrat konnten identifiziert werden, die sich aus der Lösung abgeschieden hatten. Nach dem Absaugen des Chlorhydrates wurde die Lösung mit Chloroform versetzt und die basischen Produkte durch Alkali in Freiheit gesetzt. Die Chloroformlösung hinterließ 0,15 gr Kryptopin.

Wie aus dem Vorversuch ersehen werden konnte, widersteht das Kryptopin der Entmethylierung mit Azodicarbon-

säureester. Versucht wurde deshalb, bei höherer Temperatur und unter Druck eine Entmethylierung durchzuführen. 0,8 gr Azodicarbonsäureester wurden mit 0,5 gr Kryptopin und 20 ccm Chloroform im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Nach vier Stunden trat Rotfärbung der Lösung ein. Im Rohr hatten sich 0,4 gr Kryptopinchlorhydrat abgeschieden. Im Vakuum wurde das Chloroform abgezogen und der Rückstand in $\frac{n}{1}$ Salzsäure aufgenommen. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade trat deutlicher Formaldehydgeruch auf. Formaldehyd wurde mit Fuchsinschwefliger Säure nachgewiesen. Die saure Lösung wurde zur Vertreibung des Formaldehyds eingeengt, mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Chloroform durchgeschüttelt. Es wurde das Auftreten brauner Abscheidungen bemerkt, die sich an den Trennungsflächen der Lösungsmittel zusammenballten. Das Chloroform wurde vorsichtig abgelassen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand, 0,1 gr braun gefärbtes und teilweise verharztes Produkt, konnte nicht kristallinisch erhalten werden. Die Liebermannsche Nitrosaminreaktion war schwach positiv. Die harzigen Abscheidungen wurden mit Methanol aus dem Scheidetrichter herausgelöst. Die braun-schwarz gefärbte alkoholische Lösung wurde mit Tierkohle aufgekocht. Ein Aufhellen der Lösung konnte nicht festgestellt werden. Der mit Chloroform ausgeschüttelte Anteil wurde mit Chlorameisensäureester behandelt. Es wurde kein indifferenter Körper erhalten. Die wenig erfreulichen Resultate ließen uns im Hinblick auf die Kostbarkeit der Substanz von weiteren Versuchen Abstand nehmen.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Winter-Semester 1926/27 bis zum Sommer-Semester 1929 im pharmazeutischen Institut der Universität Münster ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn

Prof. Dr. F. v. Bruchhausen

für sein großes Entgegenkommen und sein wohlwollendes Interesse an dem Fortgange der Arbeit auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

# Lebenslauf.

Am 1. November 1900 wurde ich, Willi Kaufmann, in Nümbrecht als Sohn des Landwirtes Heinrich Kaufmann geboren. Nach dem Besuche der Volksschule in Nümbrecht bezog ich die Rektoratschule in Waldbroel. Nach Erlangung der Obersekunda-Reife wurde ich auf Grund einer Ergänzungsprüfung in Latein in die Obersekunda des städt. Realgymnasiums Elberfeld aufgenommen. Im Frühjahr 1918 wurde ich zum Heeresdienst einberufen. Am 19. Mai 1919 bestand ich am städtischen Realgymnasium zu Elberfeld die Reifeprüfung für Kriegsteilnehmer, um alsdann dem Grenzschutz-Ost beizutreten. Vom Juli 1919 an war ich als Eleve in der Wittfeldschen Apotheke in Wiehl tätig. Nach bestandener Vorprüfung verblieb ich anschließend in der genannten Apotheke als Assistent. Im Winter-Semester 22/23 begann ich mein Studium an der Universität Bonn. Dort legte ich am 29. Mai 1925 das pharmazeutische Staatsexamen ab. Zwecks späterer Promotion setzte ich das Studium zu Beginn des Winter-Semesters 25/26 an dem pharmazeutischen Institut der Universität Münster fort. Bis Sommer-Semester 29 war ich hier mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Die Approbation als Apotheker wurde mir im Juli 1927 erteilt.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Bonn: Fitting, Frerichs, Konen, Mannheim, Pfeiffer, Simon;

in Münster: Benecke, v. Bruchhausen, Bömer, Kaßner, Ley, Schmidt.

*Graphische Kunstanstalt Montanus u. Ehrenstein*
*Fernruf 469 ~ Barmen ~ Huldastr. 54*